

(B1)

**TITLE: JP06128264A2: NGF ACTION-ENHANCING FACTOR**

**Application Number: JP1992000274616**

**Published/Filed: 1994-05-10 / 1992-10-13**

**Inventors: ORII YURIKO;  
KAWAMURA YOJI;  
MIZOBE FUMIO;  
SAKAI NORIYOSHI;  
HANADA KAZUNORI;**

**Assignee: TAISHO PHARMACEUT CO LTD**

**ABSTRACT**

**PURPOSE:** To provide the novel compound having an NGF-like action and an NGF action-enhancing effect and useful for therapeutic medicines for Alzheimer senile dementia and cerebral middle or aftereffects, etc.

**CONSTITUTION:** The compound of the formula having the following physical properties: EI mass spectrum:  $m/z$ -441 (M<sup>+</sup>); mol.wt.: 441; molecular formula: C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>5</sub>; UV absorption spectrum;  $\lambda_{max}$ -215nm ( $\epsilon$ =35300), 258nm ( $\epsilon$ =8100), 304nm ( $\epsilon$ =3100) (measured in a methanol solution); IR absorption spectrum: measured in a potassium bromide tablet and displayed in the figure; solubility in solvents; soluble in methanol, ethanol, acetone, slightly soluble in n-hexane, benzene, insoluble in water; coloration reaction: positive to H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, I<sub>2</sub>, FeCl<sub>3</sub>, negative to ninhydrin; the distinction of a basic, acidic or neutral property: acidic; while color powder. The compound is obtained by culturing Stachybotrysparvispora-F-4708 (FERM P-12660) under an aerobic condition.

**COPYRIGHT: (C)1994, JPO&Japio**

**BEST AVAILABLE COPY**

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-128264

(43) 公開日 平成6年(1994)5月10日

(51) Int.Cl.<sup>5</sup>

C 0 7 D 491/052

C 1 2 P 17/18

// (C 1 2 P 17/18

C 1 2 R 1:01)

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

7019-4C

C 8931-4B

審査請求 未請求 請求項の数1(全 9 頁)

(21) 出願番号

特願平4-274616

(22) 出願日

平成4年(1992)10月13日

(71) 出願人

000002819

大正製薬株式会社

東京都豊島区高田3丁目24番1号

(72) 発明者

折居 由利子

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(72) 発明者

河村 洋治

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(72) 発明者

溝部 文夫

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(74) 代理人

弁理士 北川 富造

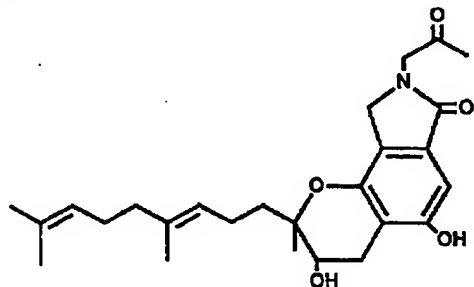
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 NGF作用増強因子

(57) 【要約】

【目的】 NGF様作用及びNGFの作用増強効果を有する新規な生理活性物質を提供し、アルツハイマー型老年痴呆あるいは脳卒中後遺症の治療薬として用いる際の投与方法を簡便にすることにある。

【構成】 式

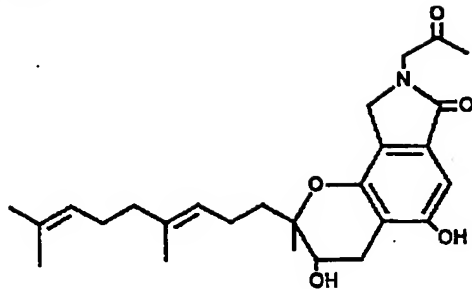


1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】式



で表される化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は神経成長因子（以下、NGFと称する。）様作用とその作用増強効果を有する新規な生理活性物質に関する。

【0002】

【従来の技術】近年増えつつあるアルツハイマー型老年痴呆においては、大脳基底核神経細胞であるアセチルコリン作動性神経の変性、脱落が、記憶障害、知的活動低下に深く関わっていることが示唆されている【ウィットホースら、サイエンス（Science）第215巻、第1237頁（1982年）】。

【0003】NGFは、繊維切断によるアセチルコリン作動性神経の変性、脱落を抑制すること【コーシングラ、ニューロサイエンス レター（Neuroscience Letters）第66巻、第175頁（1986年）】及び老齢ラットの迷路学習障害を改善すると共にアセチルコリン作動性神経細胞の萎縮を抑制することが\*

\*報告されている【茂野 卓ら、医学のあゆみ 第145巻、第579頁（1986年）】。これらからNGFがアルツハイマー型老年痴呆の治療薬となりうることが示唆される。

【0004】一方、NGFは、脳虚血スナネズミの海馬神経細胞脱落を防ぐことも確かめられており、脳卒中後遺症治療薬としても有用である。

【0005】また、本発明のNGF作用増強因子は、これらと同一の物理化学的性質、および生理活性作用を有する物質の存在は知られていない新規な物質である。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】NGF様の神経細胞保護活性を示す生体成分は、いくつか発見されているが、NGFも含めそのいずれもがタンパク質である。タンパク質はアルツハイマー型老年痴呆あるいは脳卒中後遺症治療薬として用いる際、その物状から判断すると直接脳室内投与が必要となることが予想されるため、より簡単な投与方法が可能な治療薬が望まれている。

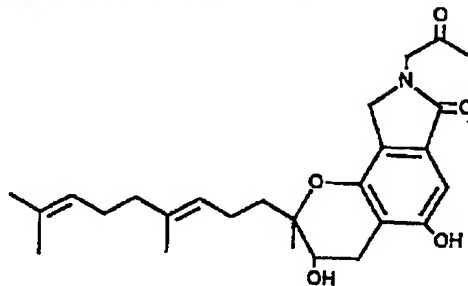
【0007】本発明の目的は、NGF様作用及びNGFの作用増強効果を有する新規な生理活性物質を提供し、アルツハイマー型老年痴呆あるいは脳卒中後遺症の治療薬として用いる際の投与方法を簡便にすることにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、前記目的の達成のために多数の菌株を土壌より分離し、その菌株の代謝産物について種々検討した結果、ある種の菌株が、NGF作用増強効果を有する新規な生理活性物質を生産することを見だし本発明を完成するに至った。

【0009】すなわち、本発明は、式（I）

【0010】



（I）

【0011】で表される化合物（以下、NG-129と略称する。）である。

【0012】本発明のNG-129を生産する菌株は、本発明者らが、埼玉県大宮市吉野町にて採取した落葉から新たに分離した菌株であり、微生物の名称「*Stachybotrysparvispora* F-4708 および微生物寄託番号「微工研条寄第 12660号（FERM P-12660）」として、工業技術院微生物工業技術研究所に寄託されている。

【0013】次に、この菌株の菌学的性状を以下に示す。

【形態】本菌株は、パレイショ・ブドウ糖寒天培地、オ

ートミール寒天培地、Yp Ss寒天培地等で良好に生育し、また胞子の形成も良好である。本菌株がパレイショ・ブドウ糖寒天培地上、26℃、14日間の培養で形成したコロニーを光学顕微鏡で観察すると、菌糸は隔壁を有し高度に分岐しており、ローブ状の菌糸束を多数形成している。分生子柄は菌糸束から側生し、単生か稀に分岐する。表面は滑面、無色で隔壁を有し、先端付近に脱落性の顆粒が多数付着している。高さは45～83μm、幅は基部で2.9～4.8μm、先端付近ではやや先細りとなり1.7～2.9μmである。フィアライドは分生子柄の先端に複数個形成され、棍棒形、表面は滑面、大きさは6.7～11.4×2.9～4.8μm

(膨潤部)である。分生子は長円形、暗灰緑色、大きさは3.8~5.9×2.7~2.9 $\mu$ m、フィアライドの先端で粘球状の塊となる。また、走査型電子顕微鏡で分生子の表面を観察すると、わずかに粗面を呈している。

【0014】なお、培養を3週間に延長したが有性生殖器官の形成は認められなかった。

\*【0015】[培地上での諸性状] 各種培地上で、26℃、14日間培養した場合の肉眼的観察結果を次の表1に示した。なお色の表示は日本規格協会、JIS色名帳(1985)の系統色名を引用した。

【0016】

【表1】

培 地	生育(コロ-径) コロ-の性状	コロ-表面の色調	コロ-裏面の色調	孢子 形成	分泌 色素
麦芽エキ ス寒天培 地	中程度(15.4- 16.8mm) フェルト状、 周縁部乱れる	明るい灰黄赤 (5YR7/3)	くすんだ赤黄 (5YR6/7)	わ ず か	淡 橙 色
バレイシ ショブド ウ糖寒天	良好(36.8- 39.1mm) フェルト状	黄みの暗い灰色 (5Y4/1)、周縁は 黄みの白(5Y9/1)	こい赤みの黄(10Y R5.5/10)、周縁は うすい赤みの黄 (10YR8.5/6)	良 好	淡 橙 色
ツアベッ ク寒天培 地	中程度(41.2- 43.3mm) 希薄なピロ- ード状、周縁部 やや乱れる	ごくうすい黄(5Y9 /3)、中心付近は 灰黄(5Y6.5/3)	ごくうすい黄(5Y9 /3)、中心付近は 灰黄(5Y6.5/3)	わ ず か	な し
サブロー 寒天培地	良好(24.0- 34.9mm) フェルト状か らやや束状、 中心付近に透 明な浸出液	ごくうすい赤(5R9 /2)、周縁はくす んだ赤みの黄(10Y R7/7)	くすんだ赤みの黄 (10YR7/7)、中心 付近はごく暗い黄 (10YR2/2)	な し	な し
オートミ ール寒天 培地	良好(37.2- 39.0mm) フェルト状か ピロ-ード状、 中心から中間 部に透明な浸 出液	ごく暗い黄緑 (2.5GY2/2)、 周縁は黄みの白 (5Y9/1)	ごくうすい黄 (5Y9/3)	良 好	な し
合成ムコ ール寒天 培地	中程度(17.6- 20.4mm) フェルト状、 周縁部乱れる	明るい灰黄 (10YR7/3)	くすんだ赤みの黄 (10YR7/7)	な し	な し
YpSs 寒天培地	良好(45.7- 47.0mm) フェルト状か らやや束状、 中心から中間 部にわずかに 透明な浸出液	暗い灰黄緑 (2.5GY4/3) 周縁は黄みの白 (5Y9/1)	うすい赤みの黄 (10YR8.5/6)から くすんだ赤みの黄 (10YR7/7)、中間 部分にリング状に ごく暗い黄(10YR2 /2)	良 好	な し

【0017】[生理的性質]

1) 生育pH範囲及び最適pH

本菌株はYpSs液体培地中26℃においてpH4~10の範囲で生育し、最適pHは5~7である。

2) 生育温度範囲及び最適温度

本菌株はpH6.0のサブロー液体培地において、12~31℃の範囲で生育し、最適温度は24~27℃である。

3) 好気性、嫌気性の区別 ; 好気性

50 【0018】以上の形態的特徴および培養上の性状が

ら、本菌株が不完全菌門、*Stachybotrys* 属の1菌種であることが明らかであり、宇田川 俊一、椿 啓介 編『菌類図鑑』(1978年)、M. B. Ellis 著『DEMATIACEOUS HYPHOMYCETES』(1971年)および『MORE DEMATIACEOUS HYPHOMYCETES』(1976年)、Jong and Davis, YCOTAXON 第3巻, P 409-P 485 (1976年)に報告されている多くの既知菌株と比較検討した。その結果、本菌株は *Stachybotrys parvispora hughes* に最も近い性状を示すことが明かとなり、本菌株を「*Stachybotrys parvispora* F-4708」と命名した。

【0019】NG-129の生産は、大略一般の発酵生産物を生産する場合に準じ、各種の栄養物質を含む培地で *Stachybotrys parvispora* F-4708 を好氣的条件下で培養することにより行う。

【0020】培地は主として液体培地を用い、炭素源、窒素源、無機塩よりなり、必要に応じてビタミン類、先駆物質、消泡剤を加えることができ、pHは6前後に調整する。炭素源としては、例えばグルコース、マルトース、デキストリン、グリセリン、澱粉などを単独または混合して用いる。窒素源としては、例えば酵母エキス、ペプトン、肉エキス、大豆粉、コーン・ステープ・リカー、尿素、アンモニウム塩などを単独または混合して用いる。無機塩としては、例えば磷酸一カリウム、硫酸マグネシウム、塩化ナトリウム、炭酸カルシウムなどを単独または混合して用いる。消泡剤としてはアデカノール、シリコン化合物などを用いることができる。

【0021】培養方法としては振盪培養、通気攪拌培養などの好氣的培養が適しており、pH5~7、25~30℃で3~5日間、望ましくはpH5~7、25~27℃で4日間培養する。この培養により生産されたNG-129を単離するには、発酵生産物を採取する一般的な方法に準じて行えばよい。

【0022】すなわち、培養終了後、遠心分離または濾過により分離した菌体及び上澄液からNG-129を低級アルコール、アセトンなどの有機溶媒で抽出し、この抽出液を減圧濃縮し有機溶媒を除去した後、酢酸エチル、ベンゼン、クロロホルムなどの非水溶性有機溶媒に転溶し、これを減圧濃縮してシロップ状とする。このシロップを再度酢酸エチル、ベンゼン、クロロホルム、アセトン、メタノールなどの有機溶媒に溶解し、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー、逆相分配用シリカゲルODSを充填した高速液体クロマトグラフィー及びゲル濾過カラムクロマトグラフィーに付すことによりNG-129を精製、単離することができる。

【0023】以上の精製によって得られた本発明の目的物質であるNG-129は、その分子量、紫外線吸収スペクトル、<sup>1</sup>H-NMRスペクトル、<sup>13</sup>C-NMRスペクトル等の解析結果より化2のように構造式が決定された。

【0024】NG-129の理化学的性質は以下の通りである。

(a) HREIマスペクトル

実測値 441.2515

理論値 441.2515 (C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>5</sub>として計算)

(b) EIマスペクトル:

EI m/z 441 (M<sup>+</sup>)

(c) 分子量: 441

10 (d) 分子式: C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>5</sub>

(e) 紫外線吸収スペクトル:

λ<sub>max</sub> 215 nm (ε=35300)

258 nm (ε=8100)

304 nm (ε=3100)

(メタノール溶液中で測定)

(f) <sup>1</sup>H-NMRスペクトル: CDCl<sub>3</sub>中、400 MHzで測定した結果を図1に示す。

(g) <sup>13</sup>C-NMRスペクトル: CDCl<sub>3</sub>中、100 MHzで測定した結果を図2に示す。

20 (h) IR吸収スペクトル: 臭化カリウム錠中で測定した結果を図3に示す。

(i) 溶剤に対する溶解性: メタノール、エタノール、アセトンに可溶

n-ヘキサン、ベンゼンに難溶

水に不溶

(j) 呈色反応;

陽性: H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、I<sub>2</sub>、FeCl<sub>3</sub>

陰性: ニンヒドリン

(k) 塩基性、酸性、中性の区別: 酸性

30 (l) 物質の色: 白色粉末

【0025】

【発明の効果】NGF様作用及びNGF作用増強効果を有する本発明の化合物 NG-129は、アルツハイマー型老年痴呆などの抗痴呆薬及び脳卒中後遺症治療薬として有用である。

【0026】

【実施例】以下、実施例及び試験例を示し、本発明を更に詳細に説明する。

【0027】実施例

40 100 ml 当りグルコース 2 g、ポリペプトン 0.5 g、酵母エキス 0.2 g、リン酸一カリウム 0.1 g、硫酸マグネシウム 0.05 g からなる pH 6 の無菌液体培地に *Stachybotrys* sp. F-4708 株を接種し、26℃、96時間振盪培養した。次に50 L 容培養ジャー3基及び200 L 容培養タンクを用いて、種培養と同じ組成の無菌培地210 Lに前記種培養液2.1 Lを接種し26℃、96時間攪拌通気培養した。培養終了後遠心分離機で上澄液と菌体に分離した。得られた上澄液をHP-20 (商品名、三菱化成社製) の10 L カラムに通過吸着させた。水5 L でカラムを洗浄後、アセトン30 L で溶

出し、これを濃縮後その濃縮液を半量の酢酸エチルで4回抽出した。また、遠心分離により得られた菌体をアセトンで2回抽出し、これを減圧濃縮してアセトンを除去した後、半量の酢酸エチルで4回抽出した。この抽出液を合わせ無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧濃縮乾固し褐色シロップ284.6gを得た。

【0028】この褐色シロップ状物質をクロロホルムに溶解し、クロロホルムで調製したシリカゲル「ワコーゲルC-200（商品名、和光純薬社製）」の8Lカラムに吸着させた。クロロホルムで洗浄後、クロロホルム-メタノール（98：2）の混合溶媒で溶出し、この区分を除去した。次にクロロホルム-メタノール（96：4）の混合溶媒で溶出を行い、それを減圧乾固し褐色物質50gを得た。

【0029】シリカゲルカラム精製で得られた褐色物質を少量のヘキサン-アセトン（90：10）の混合溶媒に溶解し、ヘキサン-アセトン（90：10）の混合溶媒で調製したシリカゲル「ワコーゲルC-200（商品名、和光純薬社製）」のカラム1Lに吸着させた。ヘキサン-アセトン（90：10、85：15、80：20）の混合溶媒で順次溶出しこの区分を除去した。次にヘキサン-アセトン（50：50）の混合溶媒で溶出を行い、この区分を減圧乾固し褐色物質2.38gを得た。

【0030】この褐色物質を少量のクロロホルム-メタノール（1：1）の混合溶媒に溶解し、セファデックスLH-20（商品名：ファルマシア社製）を用いクロロホルム-メタノール（1：1）の混合溶媒でゲル濾過し、得られた活性区分を集め減圧乾固し褐色物質1.65gを得た。

【0031】ゲル濾過で得られた褐色物質をアセトニトリルに溶解し、この溶液を55%アセトニトリルを移動相とした分取高速液体クロマトグラフィー【使用装置：センシュ-科学社製3110；カラム：センシュ-バックODS-4251-N（20φ×250mm）】を用い、UV吸収215nmでモニターしながら流速10ml/min条件で18.0～21.0minに溶出されるピークを分取した。この区分を減圧濃縮乾固してNG-129の粗精製粉末1.0gを得た。

【0032】NG-129の粗精製粉末を少量のクロロホルム-ヘキサン（1：5）の混合溶媒に溶解し、クロロホルム-ヘキサン（1：5）の混合溶媒で調製したシリカゲル「ワコーゲルC-200（商品名、和光純薬社製）」のカラム300mlに吸着させた。クロロホルム-メタノール-ヘキサン（1：0：5、1.5：0：

0.5、2：0：5）の混合溶媒で順次溶出し、この区分を除去した。次にクロロホルム-メタノール-ヘキサン（2：0.5：5）の混合溶媒で溶出を行い、この区分を減圧濃縮乾固しNG-129の白色粉末536mgを得た。

【0033】試験例1 【NGF作用増強効果試験】  
NGF作用増強効果は、PC-12細胞の突起伸張で評価した。

【0034】PC-12細胞は、NGFに反応して神経突起の伸張、神経伝達物質の生合成に関する酵素活性の上昇などを示し、神経様細胞へと分化する。この性質を利用し、本培養細胞へNGF存在下で本発明化合物を作用させ、本発明化合物のNGF作用増強効果を調べた。

（検体）実施例で得られたNG-129の白色粉末をメタノールに溶解し、300μg/ml～3mg/mlとした。

（試験細胞）

PC-12細胞 ラット褐色細胞腫（NGF応答細胞）

【0035】（試験方法）PC-12細胞を10%牛胎児血清、5%馬血清、5.0ユニット/mlペニシリン、50μg/mlストレプトマイシンを含有するダルベッコ変異イーグル培地（Gibco社製、高グルコース含有）にて、2×10<sup>4</sup>細胞/mlに調製し、コラーゲンコート24孔プレート（培養孔あたりの面積2cm<sup>2</sup>、Corning社製）へ、0.5ml/孔ずつまき、37℃、5%CO<sub>2</sub>で培養した。24時間後、培地を除き、新たにNGF（Sigma社製、2.5s）と各種濃度の検体を含む上記培地0.3ml/孔を加えた。ここで、NGFは最終濃度が0.5ng/mlとなるように添加した。また、本発明化合物はメタノールに溶解し、最終濃度が下記表2に示す各種濃度となるように添加した。なお、比較として、NGF、本発明化合物共に加えない培地、本発明化合物のみ加えない対照培地も調製した。

【0036】このような各種培地下で48時間培養した後、PC-12細胞の神経突起の伸張を、顕微鏡下に観察した。

【0037】観察結果を細胞の突起長で4段階に分類し、形態変化のない細胞を0点、突起の伸張を伴わず形態変化を起こした細胞を1点、細胞体の直径以内の突起を持つ細胞を2点、細胞体の直径以上の突起を持つ細胞を3点とし、100細胞の合計点を突起伸張活性とした。

（結果）結果を表2に示す。

【0038】

【表2】

サンプル	突起伸張活性
無添加	23
対照 (NGFのみ添加)	39
NGF+NG-129      3 $\mu$ g/ml	50
10 $\mu$ g/ml	87
30 $\mu$ g/ml	137

【図面の簡単な説明】

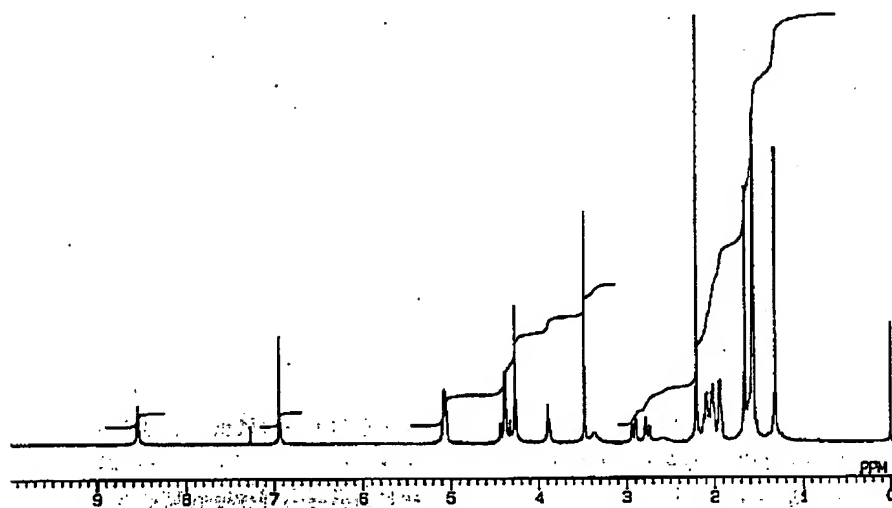
【図1】臭化カリウム錠中で測定したNG-129の赤外線吸収スペクトルを示す。

【図2】CDC1<sub>3</sub>中、400MHzで測定したNG-

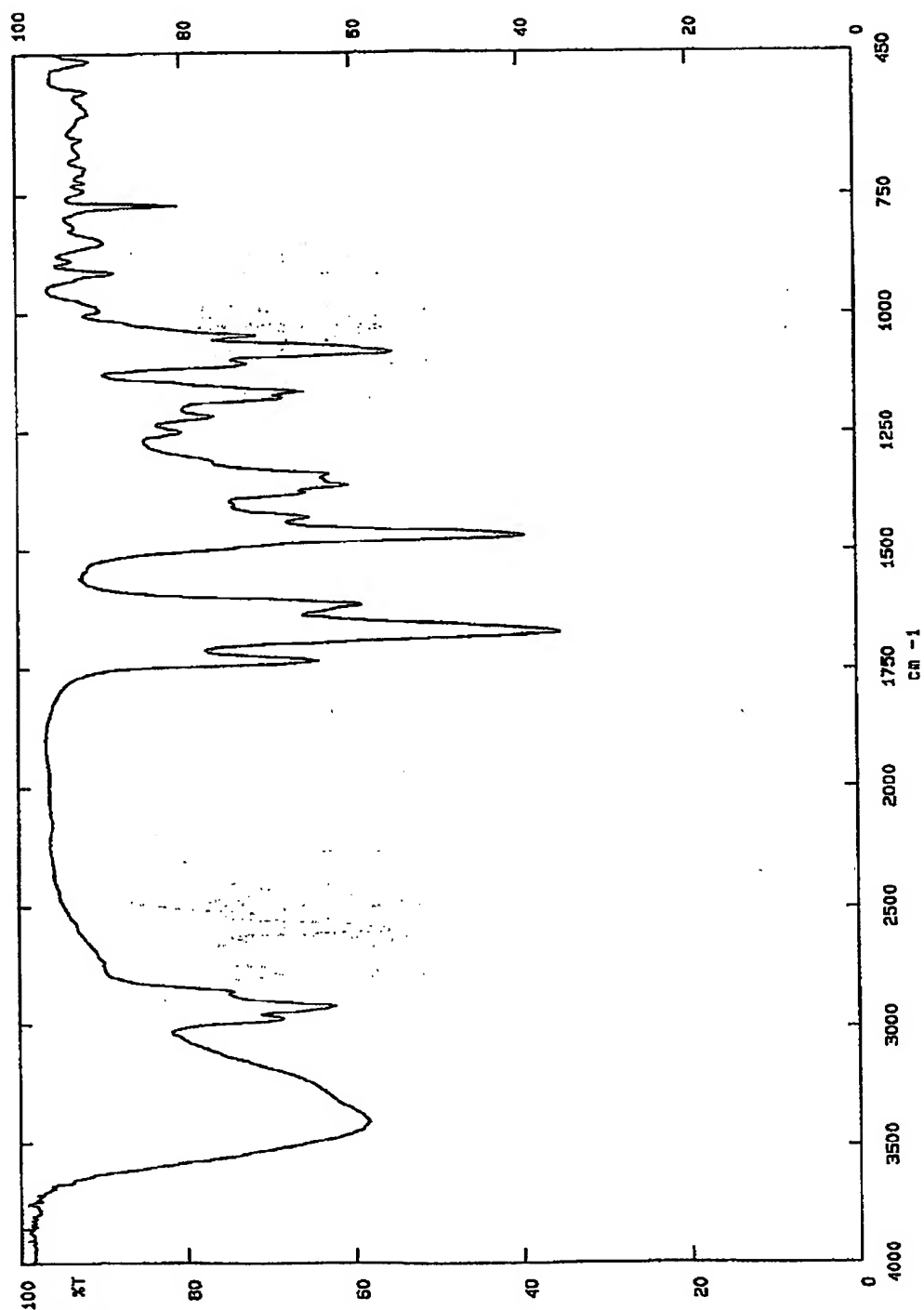
129の<sup>1</sup>H-NMRスペクトルを示す。

【図3】CDC1<sub>3</sub>中、100MHzで測定したNG-129の<sup>13</sup>C-NMRスペクトルを示す。

【図2】

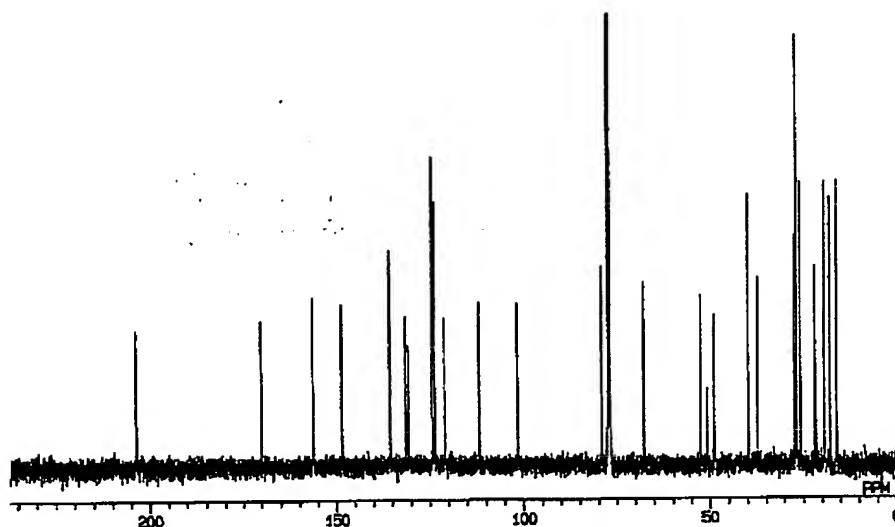


【図1】





【図3】



## 【手続補正書】

【提出日】平成4年10月14日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0012

【補正方法】変更

【補正内容】

【0012】本発明のNG-129を生産する菌株は、\*

\*本発明者らが、埼玉県大宮市吉野町にて採取した落葉から新たに分離した菌株であり、微生物の名称 *Stachybotrys parvispora* F-4708 および微生物寄託番号「微工研菌寄第12660号（FERM P-12660）」として、工業技術院微生物工業技術研究所に寄託されている。

## 【手続補正書】

【提出日】平成4年10月15日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0024

【補正方法】変更

【補正内容】

【0024】NG-129の理化学的性質は以下の通りである。

(a) HREIマスペクトル

実測値 441.2515

理論値 441.2515 ( $C_{26}H_{35}NO_5$ として計算)

(b) EIマスペクトル:

EI m/z 441 ( $M^+$ )

(c) 分子量: 441

(d) 分子式:  $C_{26}H_{35}NO_5$ 

(e) 紫外線吸収スペクトル:

 $\lambda_{max}$  215 nm ( $\epsilon=35300$ )258 nm ( $\epsilon=8100$ )304 nm ( $\epsilon=3100$ )

(メタノール溶液中で測定)

(f) IR吸収スペクトル: 臭化カリウム錠中で測定した結果を図1に示す。

(g)  $^1H$ -NMRスペクトル:  $CDCl_3$ 中、400 MHzで測定した結果を図2に示す。(h)  $^{13}C$ -NMRスペクトル:  $CDCl_3$ 中、100 MHzで測定した結果を図3に示す。(i) 溶剤に対する溶解性: メタノール、エタノール、アセトンに可溶  
n-ヘキサン、ベンゼンに難溶  
水に不溶

(j) 呈色反応;

陽性:  $H_2SO_4$ 、 $I_2$ 、 $FeCl_3$ 

陰性: ニンヒドリン

(k) 塩基性、酸性、中性の区別: 酸性

(l) 物質の色: 白色粉末

フロントページの続き

(72)発明者 酒井 則義  
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製  
薬株式会社内

(72)発明者 花田 和紀  
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製  
薬株式会社内

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**